

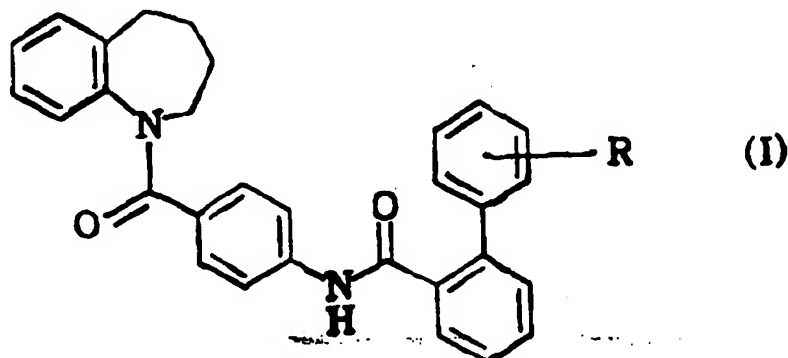


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 <b>C07D 223/16</b>	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO 94/12476</b>  (43) 国際公開日 1994年6月9日 (09.06.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01691 (22) 国際出願日 1993年11月18日 (18. 11. 93)  (30) 優先権データ 特願平4/337941 1992年11月25日 (25. 11. 92) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 菊池和美 (KIKUCHI, Kazumi) (JP/JP) 〒116 東京都荒川区南千住七丁目23番2-203 Tokyo, (JP) 田中昭弘 (TANAKA, Akihiro) (JP/JP) 〒300 茨城県土浦市水国1150-2 Ibaraki, (JP) 松久 彰 (MATSUHISA, Akira) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市並木三丁目17-12 コスモンティ- 岡野D-202 Ibaraki, (JP) 松本祐三 (MATSUMOTO, Yuzo) (JP/JP) 〒302 茨城県取手市大字桑原9-6 Ibaraki, (JP) 坂元健一郎 (SAKAMOTO, Ken-ichiro) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-232 Ibaraki, (JP) 谷津雄之 (YATSU, Takeyuki) (JP/JP) 〒301 茨城県龍ヶ崎市府台二丁目11番7 Ibaraki, (JP)		柳沢 勲 (YANAGISAWA, Isao) (JP/JP) 〒177 東京都練馬区石神井台二丁目22番8号 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, UA, US, UZ, VN, 欧州 特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TO).  添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : BENZANILIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ベンズアニリド誘導体

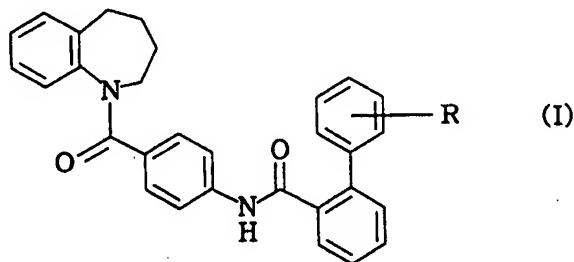


## (57) Abstract

A benzamide derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, useful for preventing or treating cardiac insufficiency, hyponatremia, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), hypertension, renal insufficiency, edema, water metabolism disorder, and so forth based on arginine vasopressin receptor antagonism. In formula (I), R represents optionally halogenated lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, nitro, amino, mono- or di(lower alkyl)amino, or lower alkanoylamino.

(57) 要約

アルギニンバソプレシン受容体拮抗作用に基づき、心不全、低ナトリウム血症、バソプレシン分泌異常症候群（S I A D H）、高血圧、腎不全、浮腫、水代謝障害等の予防・治療剤として有用な下記一般式（I）で示されるベンズアニリド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



（式中、Rはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、又は低級アルカノイルアミノ基を意味する）。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	ナエッコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	ナエッコ共和国						

## 明 細 書

## ベンズアニリド誘導体

## 技術分野

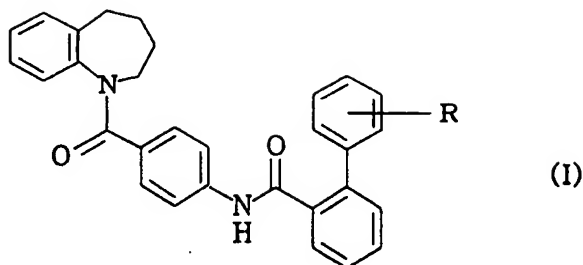
本発明は、医薬、殊にアルギニンバソプレシン拮抗薬として有用  
5 な新規ベンズアニリド誘導体及びその製薬学的に許容される塩に関する。

## 背景技術

アルギニンバソプレシン（A V P）は、視床下部－下垂体系にて  
10 生合成・分泌される9個のアミノ酸からなるペプチドである。従来、  
このアルギニンバソプレシン拮抗薬としてペプチド性バソプレシン  
拮抗薬（例えば、特開平2－32098号参照）や、非ペプチド性  
バソプレシン拮抗薬（例えば、特開平3－173870号、国際公  
開第91／05549号パンフレット（1991）参照）が合成さ  
15 れてきたが、本発明の化合物は、これらの化合物とは構造を異にする  
新規な化合物である。

## 発明の開示

本発明者らは、アルギニンバソプレシン拮抗作用を有する化合物  
20 について鋭意研究した結果、下記一般式（I）で示されるベンズア  
ニリド誘導体又はその製薬学的に許容される塩がアルギニンバソプ  
レシン受容体に対して優れた拮抗作用を有することを見出し本発明  
を完成した。



(式中、Rはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、又は低級アルカノイルアミノ基を意味する)。

すなわち、本発明化合物は、ビフェニルの一方のベンゼン環に特定の置換基が必ず置換したビフェニル-2-カルボキサミド骨格を有する点に化学構造上の特徴を有する。

以下本発明化合物につき詳述する。

15 本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、これらの基のうち、好ましくは、メチル基、

20

25

エチル基, イソプロピル基, ブチル基などの $C_1-C_4$ アルキル基であり, より好ましくは, メチル基, エチル基である。

「低級アルコキシ基」としては, メトキシ基, エトキシ基, プロ  
ポキシ基, イソプロポキシ基, ブトキシ基, イソブトキシ基, *sec*  
5   ーブトキシ基, *tert*ーブトキシ基, ペンチルオキシ (アミルオ  
キシ) 基, イソペンチルオキシ基, *tert*ーペンチルオキシ基,  
ネオペンチルオキシ基, 2-メチルブトキシ基, 1, 2-ジメチル  
プロポキシ基, 1-エチルプロポキシ基, ヘキシルオキシ基などが  
挙げられ, これらの基のうち, 好ましくは, メトキシ基, エトキシ  
10   基, プロポキシ基, イソプロポキシ基, ブトキシ基などの $C_1-C_4$   
アルコキシ基であり, より好ましくメトキシ基, エトキシ基である。

「モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基」としては, 具体的  
には例えばメチルアミノ基, エチルアミノ基, プロピルアミノ基,  
イソプロピルアミノ基, ブチルアミノ基, イソブチルアミノ基, *sec*  
15   ーブチルアミノ基, *tert*ーブチルアミノ基, ペンチル (アミル)  
アミノ基, イソペンチルアミノ基, ネオペンチルアミノ基, *tert*  
ーペンチルアミノ基, ヘキシルアミノ基などのモノー若しくはジ  
低級アルキルアミノ基やジメチルアミノ基, ジエチルアミノ基, ジ  
プロピルアミノ基, ジイソプロピルアミノ基, ジブチルアミノ基,  
20   ジイソブチルアミノ基, エチルメチルアミノ基, メチルプロピルア  
ミノ基などの対称型若しくは非対称型のジ低級アルキルアミノ基が  
挙げられ, これらの基のうち, 好ましくは, メチルアミノ基, エチ  
ルアミノ基, ジメチルアミノ基, ジエチルアミノ基であり, より好  
ましくは, ジメチルアミノ基である。

25   「低級アルカノイル基」としては, ホルミル基, アセチル基, プ  
ロピオニル基, ブチリル基, イソブチリル基, バレリル基, イソバ  
レリル基, ヘキサノイル基などが挙げられ, 好ましくはアセチル基  
である。

また, ハロゲン原子としてはフッ素原子, 塩素原子, 臭素原子,

ヨウ素原子などが挙げられ、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基としては、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられ、中でもトリフルオロメチル基が好適である。

なお、上記置換基 R は、ベンゼン環のいずれの位置に結合していてもよい。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、置換基の種類によって、塩を形成する場合がある。本発明には、化合物 (I) の製薬学的に許容される塩も含まれ、かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸との酸付加塩やアンモニウム塩が挙げられる。

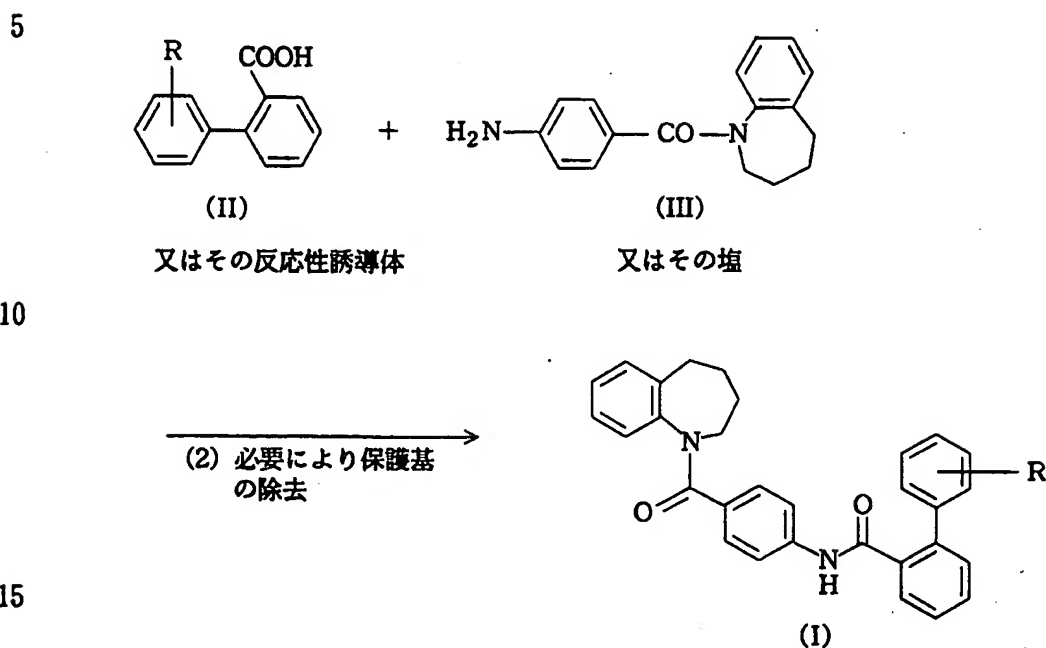
また、本発明化合物は、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、本発明には各種の光学異性体の分離されたもの及びその混合物が含まれる。本発明化合物には、さらに化合物 (I) やその塩の水和物、各種溶媒和物や結晶多形の物質も含まれる。

本発明化合物中、化合物 (I) の R がアミノ基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基又は低級アルカノイルアミノ基である化合物やその製薬学的に許容される塩が好ましく、とりわけ好適な化合物としては、2-(4-アミノフェニル)-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩が挙げられる。

(製造法)

本発明化合物（I）は種々の方法により合成することができるが、以下にその代表的製法を例示する。

### 第1製法



(式中 R は前記の意味を有する)

20 本発明化合物 (I) は、一般式(II)で示される置換ビフェニルカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式(III)で示されるアニリン誘導体又はその塩とを常法によりアミド化し、保護基を有するときは必要により保護基を除去することにより製造できる。

化合物(II)に反応性誘導体としては、酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；p-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホス

ホルル、N-メチルモルホリンと反応させて得られるリン酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物；等が挙げられる。

また、化合物(II)を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホルルアジドやジエチルホスホルルシアニドなどの縮合剤を使用するのが好適である。

本発明においては、酸ハライド法で簡便に本発明化合物を製造しうる。

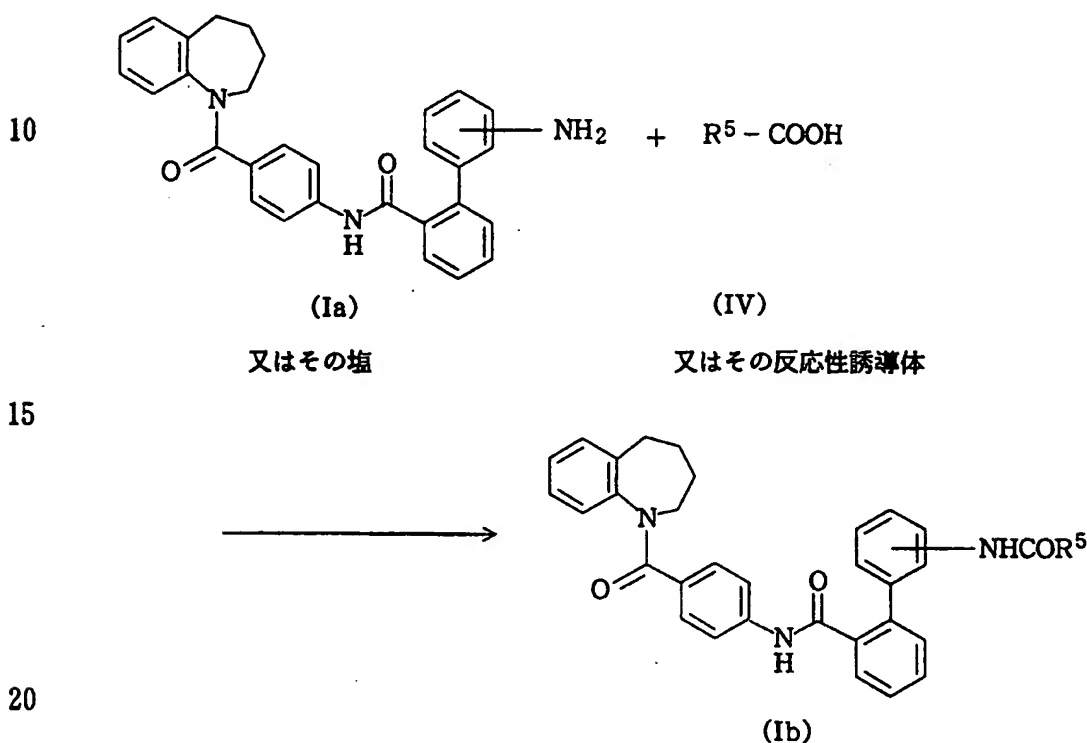
反応は、使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、N、N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、あるいは冷却下乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行うのが有利である。なお、反応に際して、化合物(III)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

原料化合物(II)にアミノ基や水酸基が存在し、その保護が必要なときは、予じめ保護基を導入して本反応に付した後、保護基を除去する。保護基の除去は、保護基の種類によって異なるが、アミノ基の保護基として置換または未置換のベンジルオキシカルボニル基を用いるときは接触還元、場合により酸処理により、tert-ブトキシカルボニル基など他のウレタン型保護基、トリチル基などのアルキル型保護基やホルミル基、アセチル基などのアシル型保護基は酸



処理により、フタロイル基を用いるときはヒドラジンと加熱することにより容易に除去できる。また水酸基の保護基として置換又は未置換のベンジル基やベンジルオキシカルボニル基を用いるときは接触還元、場合により酸処理により、トリアルキルシリル基などのシリル系の保護基は水と接触させることにより、アシル系の保護基はアルカリケン化により容易に除去できる。

## 第2製法

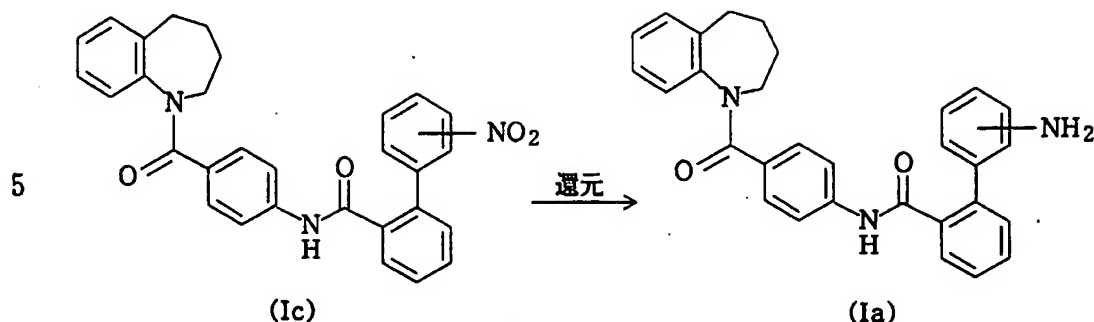


(式中  $R^5$  は水素原子又は炭素数が1乃至5個のアルキル基を意味する)

一般式 (Ib) で示される低級アルカノイルアミノ置換ベンズアニリド誘導体は、一般式 (Ia) で示されるアニリノベンズアニリド誘導体又はその塩と一般式 (IV) のカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させることによっても製造できる。

反応性誘導体や縮合剤の種類やこれらを用いる反応条件等は第1製法と同様である。

## 第3製法



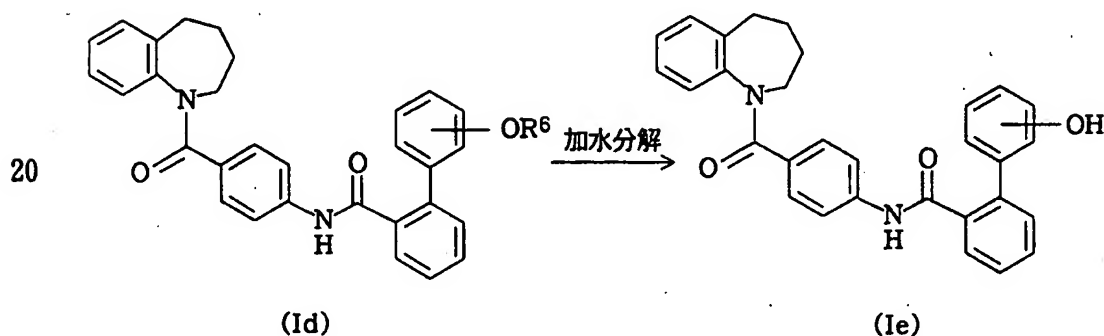
アニリノベンズアニリド誘導体 (Ia) は一般式 (Ic) の対応するニトロフェニルベンズアニリド誘導体を還元することにより製造できる。

10

還元は、メタノール、エタノールなどのアルコール類やエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸、N, N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、パラジウム炭素、ラーネーニッケルなどを触媒とする接触還元で行うのが有利である。

15

## 第4製法



(式中  $R^6$  は低級アルキルを基を意味する)

25

一般式 (Ie) で示されるヒドロキシフェニルベンズアニリド誘導体は対応する低級アルコキシフェニルベンズアニリド誘導体の加水分解により製造できる。

加水分解は、酸、塩基、有機金属試薬によって処理することにより行なわれ、酸としては臭化水素、ヨウ化水素、トリフルオロ酢酸、

ピリジン塩酸塩、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、  
三ヨウ化ホウ素などが、塩基や有機金属試薬としては、リチウムビ  
フェニル、ナトリウム-液体アンモニア、ナトリウム-ピリジン、  
ヨウ化リチウム-コリジン、リチウムビフェニルホスフィド-テト  
5 ラヒドロフラン、ナトリウムチオラート-N, N-ジメチルホルム  
アミドなどが挙げられるが、中でも、室温乃至冷却下の温和な条件  
で実施できる三臭化ホウ素などによる酸加水分解が好ましい。

本発明化合物 (I) は、ベンズアゼピンと 4'-カルボキシベン  
ズアニリド誘導体とを第 1 製法と同様にアミド化することによって  
10 も製造できる。また、R がモノ又はジアルキルアミノ基である化合  
物是对應するアミノ化合物を常法により N-アルキル化することによ  
っても製造できる。さらに本発明化合物の塩は通常の造塩反応に  
付すことにより容易に製造できる。

このようにして、製造された本発明化合物は、抽出、濃縮、留去、  
15 結晶化、再結晶化、濾過、各種クロマトグラフィー等の通常用いら  
れる分離操作を施すことにより単離精製される。

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I) やその製薬学的に許容される塩は、アルギ  
ニンバソプレシンの V<sub>1</sub> および V<sub>2</sub> 受容体拮抗作用に基づく水利尿作  
20 用、尿素排泄促進作用、第 VIII 因子分泌抑制作用、血管拡張作用、心  
機能亢進作用、メサングウム細胞収縮抑制作用、メサングウム細胞  
増殖抑制作用、肝糖新生抑制作用、血小板凝集抑制作用、アルドス  
テロン分泌抑制作用、エンドセリン産生抑制作用、中枢性血圧調節  
作用、レニン分泌調節作用、記憶調節作用、体温調節作用、プロス  
25 タグランジン産生調節作用等を有し、水利尿剤、尿素排泄促進剤、  
血管拡張剤、降圧剤、抗心不全剤、抗腎不全剤、血液凝固抑制剤等  
として有用であり、心不全、低ナトリウム血症、バソプレシン分泌  
異常症候群 (S I A D H)、高血圧、腎不全、浮腫、腹水、肝硬変、

低カリウム血症、水代謝障害、糖尿病、各種虚血性疾患、循環不全、腎機能障害等の予防及び治療に有効である。

本発明化合物の有用性は以下の試験方法により確認された。

(1)  $V_1$  レセプターバインディングアッセイ ( $V_1$  receptor binding assay)

5 ナカムらの方法 (J. Biol. Chem., 258, 9283(1983)) に準じて調製したラット肝臓膜標本を用いて,  $[H]^3$  - Arg-バソプレシン (vasopressin) (2 nM, specific activity = 75.8 Ci/mmole) と膜標本 70 ng 及び試験薬 ( $10^{-8} \sim 10^{-4} M$ ) を,  
10 5 mM 塩化マグネシウム, 1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 及び 0.1% ウシ血清アルブミン (BSA) を含む 100 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH = 8.0) の総量 250  $\mu$ l 中で 30 分間, 25°C でインキュベーションした。その後, セルハーベスターを用いてインキュベーション液を吸引しガラスフィルター (GF/B) に通すことによって遊離リガンドと余分の緩衝液を取り除いてガラ  
15 スフィルターにレセプターと結合した標識リガンドをトラップした。このガラスフィルターを取り出し, 十分乾燥させた後, 液体シンチレーション用カクテルと混合し, 液体シンチレーションカウンターにて膜と結合した  $[H]^3$  -バソプレシン量を測定し, 阻害率を次式  
20 により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - \frac{C_1 - B_1}{C_0 - B_1} \times 100$$

$C_1$  : 既知量の供試薬剤と  $[H]^3$  -バソプレシンの共存下での  
[H]<sup>3</sup> -バソプレシンの膜に対する結合量

25  $C_0$  : 供試薬剤を除いた時の  $[H]^3$  -バソプレシン膜に対する結合量

$B_1$  : 過剰のバソプレシン ( $10^{-6} M$ ) 存在下での  $[H]^3$  -バソプレシンの膜に対する結合量

上記で算出された阻害率が 50% となる供試薬剤の濃度から IC<sub>50</sub>

値を求め、これから非放射性リガンドの結合の親和性すなわち解離定数 ( $K_i$ ) を次式より算出した。

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L] / KD}$$

5      $[L]$  ; 放射性リガンドの濃度

$KD$  ; スキャッチャード・プロットより求めた解離定数

上記で算出された  $K_i$  の負対数をとって  $pK_i$  値とした。

(2)  $V_2$  レセプターバインディングアッセイ ( $V_2$  receptor binding assay)

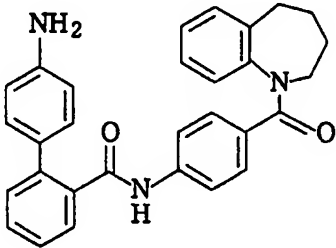
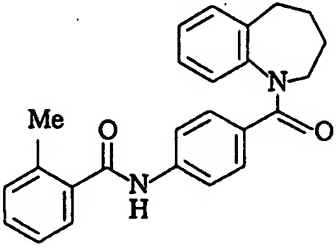
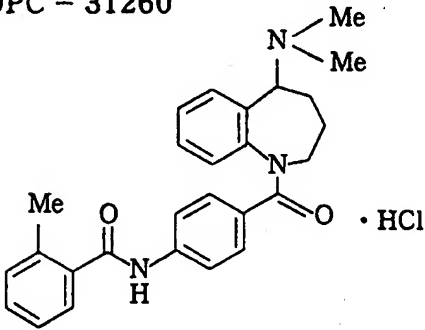
10     キャンベルらの方法 (J. Biol. Chem., 247, 6167(1972)) に準じて調製した。ウサギ腎臓髄質膜標本を用いて,  $[H]^3 - Arg - バソプレシン$  (2nM, specific activity = 75.8 Ci / mmol) と膜標本 100 ng 及び試験薬 ( $10^{-8} \sim 10^{-4} M$ ) を, 前記した  $V_1$  レセプターバインディングアッセイと同様の方法でアッセイを行ない,  
15     同様に  $pK_i$  値を求めた。

20

25

結果を表 1 に示す。

表 1 アルギニンバソプレシン V<sub>1</sub> 及び V<sub>2</sub> 受容体拮抗作用

5	化 合 物	アルギニンバソプレシン受容体結合活性	
		V <sub>1</sub> (pKi)	V <sub>2</sub> (pKi)
10	実施例 10 の化合物 	8.56	10.40
15	対照化合物 (1) : WO9105549 実施例 135 の化合物 	8.09	8.14
20	対照化合物 (2) : OPC - 31260  (WO9105549 実施例 408 の化合物 但し、塩酸塩)	6.71	8.01
25			

本発明化合物は、WO9105548 号公報記載の化合物に比べ、優れた

効力を示す。例えば、上記の表の如く、本願中実施例 10 の化合物は  
対照化合物 (1) と比較して  $V_1$  受容体拮抗作用で約 3 倍、 $V_2$  受容体拮  
抗作用で約 180 倍強力であり、また現在アルギニンバソプレシン受容  
体拮抗剤として開発が進められている対照化合物 (2) OPC-31260  
5 と比較して、 $V_1$  受容体拮抗作用で約 70 倍及び  $V_2$  受容体拮抗作用で  
約 240 倍強力であり、優れたアルギニンバソプレシン受容体拮抗  
作用を有することが確認できている。

本発明化合物 (I) やその製薬学的に許容される塩の 1 種又は 2  
種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる  
10 担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

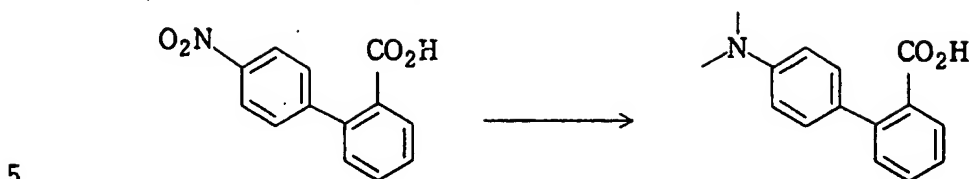
製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体のいずれでも良く、  
たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼ  
ラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カ  
カオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられ  
15 る。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経  
口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤等による非  
経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象  
の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、  
20 通常経口投与の場合、0.1~500mg を 1 日に 1 回あるいは数  
回分割して投与する。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下実施例により本発明をさらに詳細に説明する。本発明はこれ  
25 らの実施例により何ら制限されるものではない。なお、本発明原料  
化合物中には、新規な化合物も含まれており、その製造例を参考例  
に示す。

## 参考例 1



4'-ニトロビフェニル-2-イルカルボン酸 500 mg の酢酸：  
N, N-ジメチルホルムアミド (1 : 1) 混合溶媒 20 ml 溶液に、  
10%パラジウム-炭素 100 mg を加え、室温にて 1 晩常圧接触  
還元した後、35%ホルムアルデヒド水溶液 0.9 ml を加え、さ  
10 らに 2 時間室温にて常圧接触還元した。不溶物を濾過し、濾液を濃  
縮後、トルエンで共沸して、4'-(N, N-ジメチルアミノ) ビ  
フェニル-2-イルカルボン酸を油状物として定量的に得た。

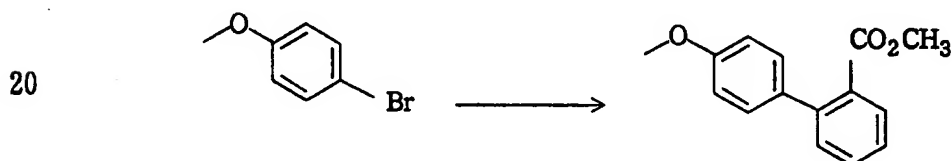
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :

15  $\delta$  (ppm) 2.93 (6H, s),  
6.6-7.7 (8H, m)

マススペクトル (GC) :  $m/z$  241 ( $M^+$ )

## 参考例 2

(1)



アルゴン雰囲気下、4-ブロモアニソール 3.35 ml のテトラ  
ヒドロフラン 50 ml 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  にて  $n$ -ブチルリチウムの  
1.65 M ヘキサン溶液 17.0 ml を滴下して、同条件にて 1 時  
25 間攪拌後、塩化亜鉛の 1.5 M テトラヒドロフラン溶液 19.6 ml  
を滴下し、室温まで昇温させながら 30 分間攪拌した。他方、アル  
ゴン雰囲気下、ビス(トリフェニルホスフィン) ニッケル(II) クロリ  
ド 1.05 g のテトラヒドロフラン 20 ml 懸濁液に、氷冷下でメ  
チルマグネシウムブロミドの 0.96 M テトラヒドロフラン溶液 2.

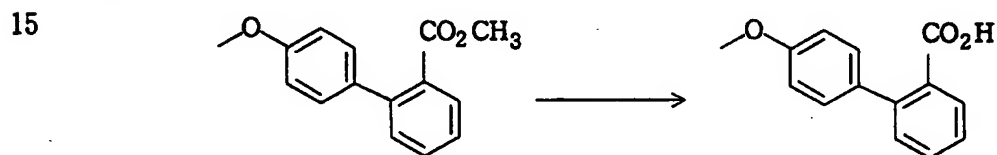


7.8 ml さらに2-ヨード安息香酸メチル7.01 gのテトラヒドロフラン10 ml溶液を加えた後に、室温にて先述の亜鉛溶液を加え、同条件にて1晩攪拌した。反応液に氷冷下で、セライト5 gついで水10 mlを加え攪拌後、不溶物を濾過し、濾液を濃縮した後、

5 水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）にて精製して、メチル 4'-メトキシビフェニル-2-イルカルボキシレート2.089 gを油状物として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  
 $\delta$  (ppm) 3.66 (3H, s), 3.84 (3H, s),  
 6.8-7.9 (8H, m)  
 マススペクトル (GC) :  $m/z$  242 ( $\text{M}^+$ )

(2)



メチル 4'-メトキシビフェニル-2-イルカルボキシレート1.028 gのメタノール30 ml溶液に、室温にて1 N水酸化ナトリウム水溶液8.49 mlを加え、同条件にて3日間攪拌後、6

20 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで洗浄後、塩酸を加えて溶液を酸性にした後に、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、析出した結晶を濾取、ヘキサンで洗浄

25 後、減圧乾燥して、4'-メトキシビフェニル-2-イルカルボン酸888 mgを結晶として得た。

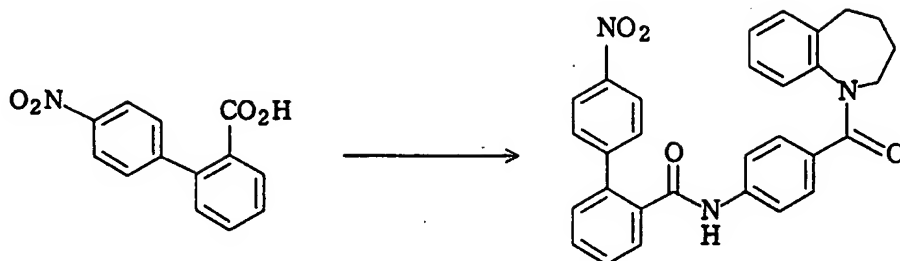
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  
 $\delta$  (ppm) 3.79 (3H, s),  
 6.9-7.8 (8H, m),

1 2 . 6 7 (1 H, b s)

マススペクトル (GC) :  $m/z$  228 ( $M^+$ )

# 実施例 1

5



- 10 4'-ニトロビフェニル-2-イルカルボン酸 502 mg の塩化  
メチレン 20 ml 溶液に、氷冷下で触媒量の N, N-ジメチルホル  
ムアミドおよびオギザリルクロリド 270  $\mu$ l を加え、室温にて 6  
時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣をピリジン 20 ml に溶解  
し、氷冷下にて 1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-  
15 テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 500 mg のピリジン 10 ml  
溶液及び触媒量の 4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンを加え、  
室温で 1 晩攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、クロロホル  
ムで抽出した。抽出液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、1 N 塩酸  
で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し  
20 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：  
酢酸エチル = 10 : 1) にて精製後、クロロホルム-ヘキサンによ  
り結晶化させ、2-(4-ニトロフェニル)-4'-[(2, 3,  
4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カル  
ボニル]ベンズアニリド 526 mg を結晶として得た。

25

融点 : 247 - 249 °C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :

$\delta$  (ppm) 1. 1 - 2. 2 (4 H, m),

2. 6 - 3. 1 (3 H, m),

4. 6 - 5. 0 (1 H, m),

6. 6 - 8. 4 (16 H, m)

マスペクトル (FAB) :  $m/z$  492 ( $M^+ + 1$ )

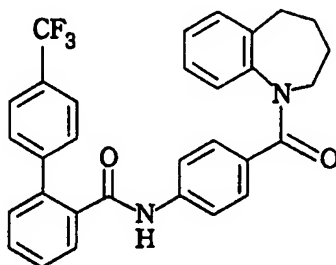
元素分析値 ( $C_{30}H_{25}N_3O_4 \cdot 0.75H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
5	理論値 : 71.34	5.29	8.32
	実測値 : 71.09	5.21	8.25

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

## 実施例 2

10



15

4' - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ベンズアニリド

融点 : 136 - 138°C

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) :

20

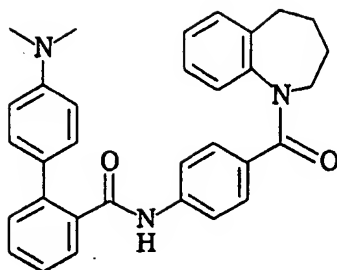
$\delta$  (ppm) 1. 1 - 2. 1 (4 H, m),  
2. 6 - 3. 1 (3 H, m),  
4. 6 - 5. 0 (1 H, m),  
6. 6 - 7. 9 (16 H, m)

マスペクトル (FAB) :  $m/z$  515 ( $M^+ + 1$ )

25

## 実施例 3

5



2 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ) フェニル] - 4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル] ベンズアニリド

融点: 215 - 217 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :

δ (ppm) 1. 1 - 2. 2 (4H, m),  
2. 88 (6H, s),  
4. 6 - 5. 0 (1H, m),  
6. 6 - 7. 6 (16H, m)

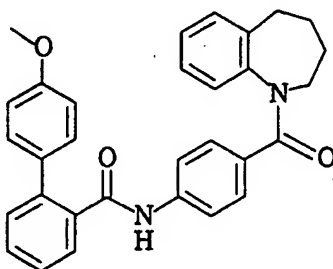
マスペクトル (FAB) : m/z 490 (M<sup>+</sup> + 1)

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.33H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値 :	77.56	6.44	8.48
実測値 :	77.65	6.38	8.48

## 実施例 4

25



2 - (4-メトキシフェニル) - 4' - [(2, 3, 4, 5-テ

トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]  
ベンズアニリド

融点: 196-197°C

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :

5  $\delta$  (p p m) 1. 1-2. 2 (4 H, m),  
2. 6-3. 1 (3 H, m),  
3. 7.3 (3 H, s),  
4. 6-5. 1 (1 H, m),  
6. 6-7. 7 (16 H, m)

10 マススペクトル (FAB) :  $m/z$  477 ( $M^+ + 1$ )

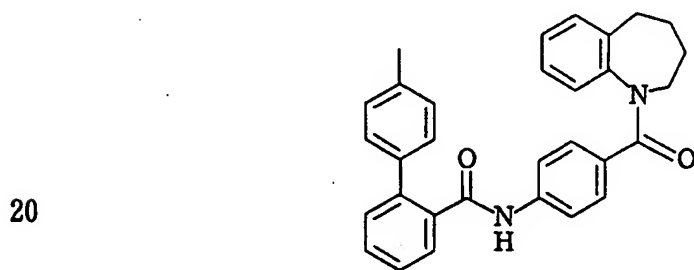
元素分析値 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ として)

[illegible]

**理論值：** 77.20      6.18      5.54

実測値： 77.33      6.16      5.48

## 15 实施例 5



2-(4-メチルフェニル)-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド

25 熔点: 180-181℃

 $^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{):}$ 

$\delta$  (ppm) 1. 1-2. 2 (4H, m),  
2. 2.7 (3H, s),  
2. 6-3. 1 (3H, m),

4. 6 - 5. 1 (1 H, m),

6. 6 - 7. 7 (16 H, m)

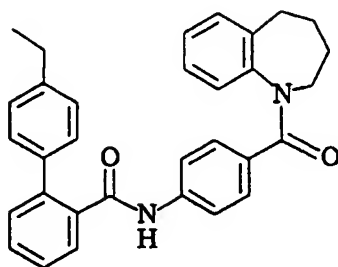
マススペクトル (FAB) :  $m/z$  461 ( $M^+ + 1$ )

元素分析値 ( $C_{31}H_{28}N_2O_2$  として)

5		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値 :	80. 84	6. 13	6. 08
	実測値 :	80. 55	6. 16	6. 08

#### 実施例 6

10



15

2 - (4 - エチルフェニル) - 4' - [ (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル ] ベンズアニリド

融点 : 178 - 179 °C

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ) :

20

$\delta$  (ppm) 1. 0 - 2. 3 (7 H, m),

2. 5 - 3. 1 (5 H, m),

4. 6 - 5. 1 (1 H, m),

6. 6 - 7. 7 (16 H, m)

マススペクトル (FAB) :  $m/z$  475 ( $M^+ + 1$ )

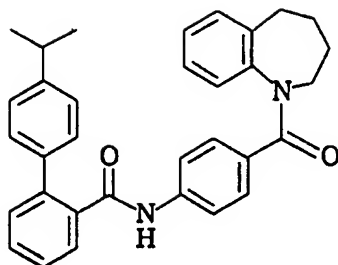
25

元素分析値 ( $C_{32}H_{30}N_2O_2 \cdot 0.5 C_4H_{10}O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値 :	79. 81	6. 89	5. 47
実測値 :	79. 90	6. 65	5. 59

## 実施例 7

5



10

2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4' - [ (2, 3, 4, 5  
- テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニ  
ル] ベンズアニリド

融点 : 202 - 203 °C

<sup>1</sup> H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) :

δ (ppm) 1.0 - 2.3 (10 H, m) ,

2.6 - 3.1 (4 H, m) ,

15

4.6 - 5.1 (1 H, m) ,

6.6 - 7.7 (16 H, m)

マススペクトル (FAB) : m/z 489 (M<sup>+</sup> + 1)

元素分析値 (C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.33 H<sub>2</sub>Oとして)

C (%)      H (%)      N (%)

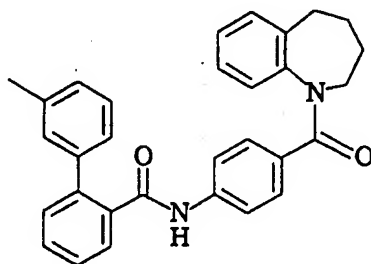
20

理論値 :    80.14      6.66      5.66

実測値 :    79.95      6.73      5.52

## 実施例 8

25



2 - (3 - メチルフェニル) - 4' - [ (2, 3, 4, 5 - テト

ラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド

熔点: 195—196°C

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :

5  $\delta$  (ppm) 1. 1-2. 2 (4H, m),  
2. 2.2 (3H, s),  
2. 6-3. 1 (3H, m),  
4. 6-5. 1 (1H, m),  
6. 6-7. 7 (16H, m)

10 マススペクトル (FAB) :  $m/z$  461 ( $M^+ + 1$ )

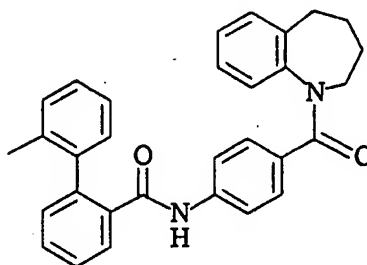
元素分析値 ( $C_{31}H_{28}N_2O_2 \cdot 0.33H_2O$ として)

C (%)      H (%)      N (%)

**理論值：** 79.81      6.19      6.00

実測値： 79.91      6.24      5.91

## 15 实施例 9



2-(2-メチルフェニル)-4'-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド

25 熔点：192—193℃

 $^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} :$ 

$\delta$  (ppm) 1. 1-2. 2 (7 H, m),  
2. 6-3. 1 (3 H, m),  
4. 6-5. 1 (1 H, m).



6. 6-7. 7 (16 H, m)

マススペクトル (FAB) :  $m/z$  461 ( $M^+ + 1$ )

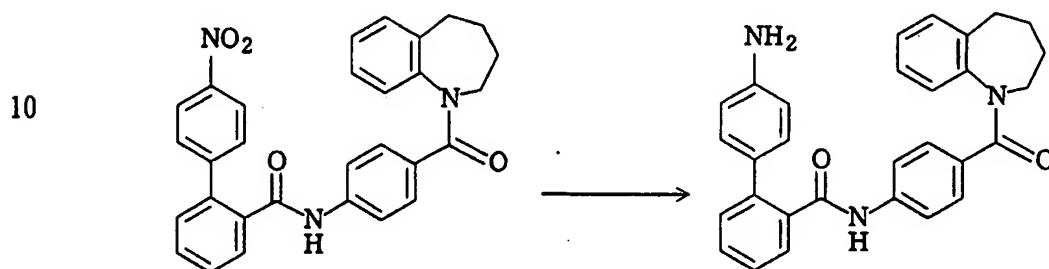
元素分析値 ( $C_{31}H_{28}N_2O_2 \cdot 0.33H_2O$ として)

C (%)          H (%)          N (%)

5                  理論値 :    79.81          6.19          6.00

                  実測値 :    79.81          6.10          5.99

# 実施例 10



15                  2-(4-ニトロフェニル)-4'-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 3.092 g のテトラヒドロフラン:メタノール (1:1) 混合溶媒 90 ml 懸濁液に, 10%パラジウム-炭素 0.3 g を加え, 4時間室温にて常圧接触還元した後に, ラネーニッケル 0.75 g を触媒として, さらに1時間45℃にて常圧接触還元した。

20                  溶媒を減圧留去し, N,N-ジメチルホルムアミドを加え, 室温にて攪拌後, 不溶物を濾過し, 濾液を濃縮した後に, エタノール-エーテルにより結晶化させて, 粗結晶 2.319 g を得た。そのうちの 250 mg を, メタノールで熱時洗浄し, 2-(4-アミノフェニル)-4'-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 139 mg を

25                  結晶として得た。

融点: 249-250℃

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):

$\delta$  (ppm) 1.0-2.2 (4 H, m),

2. 6 - 3. 1 (3 H, m),

4. 5 - 5. 1 (1 H, m),

5. 0 9 (2 H, s),

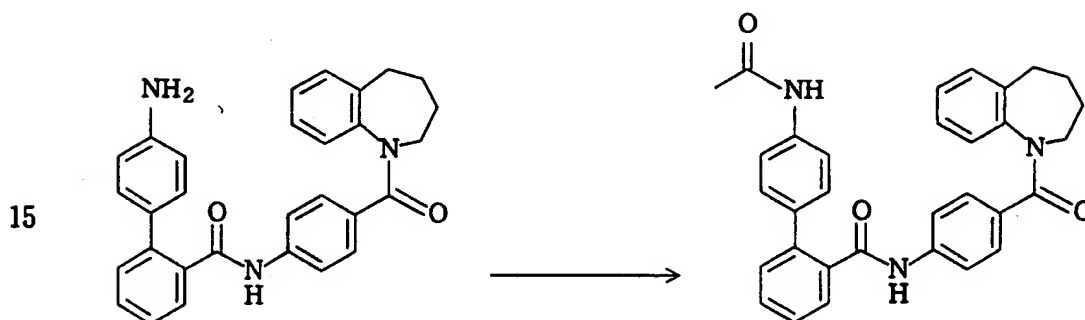
6. 4 - 7. 6 (16 H, m)

5 マススペクトル (FAB) :  $m/z$  462 ( $M^+ + 1$ )

元素分析値 ( $C_{30}H_{27}N_3O_2 \cdot 0.33H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値 :	77.07	5.96	8.99
実測値 :	77.18	6.08	8.95

# 10 実施例 1 1



20 2 - (4 - アミノフェニル) - 4' - [ (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル ] ベンズアニリド 250 mg のピリジン 5 ml 溶液に、氷冷下で無水酢酸および触媒量の 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジンを加え、室温で 1 晩攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。

25 抽出液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、1 N 塩酸で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) にて精製後、クロロホルム - エーテルにより結晶化させ、2 - (4 - アセチルアミノフェニル) - 4' - [ (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル ]

ベンズアニリド 113 mg を結晶として得た。

融点： 250℃以上

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :

$\delta$  (ppm) 1. 1 - 2. 1 (4 H, m),

2. 03 (3 H, s),

2. 6 - 3. 1 (3 H, m),

4. 6 - 5. 1 (1 H, m),

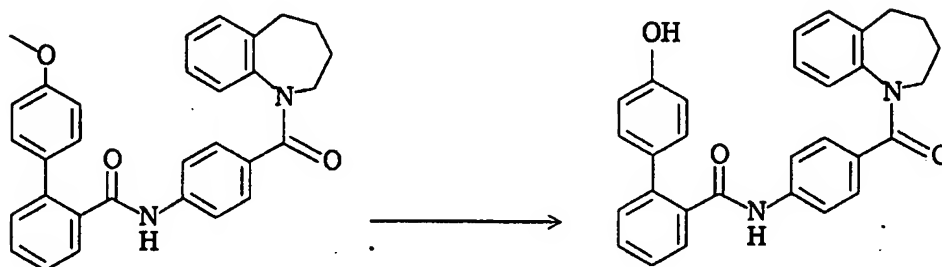
6. 6 - 7. 7 (16 H, m)

マススペクトル (FAB) :  $m/z$  504 ( $M^+ + 1$ )

元素分析値 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値 :	75.43	5.87	8.25
実測値 :	75.45	5.88	8.17

#### 実施例 12



アルゴン雰囲気下、2-(4-メトキシフェニル)-4'-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 312 mg の塩化メチレン 30 ml 懸濁液に、-78℃にて三臭化ほう素の 1M 塩化メチレン 3.27 ml 溶液を滴下し、室温まで昇温させながら 1 時間攪拌後、-78℃にてメタノール 1 ml を滴下した後に、室温まで昇温させながら 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル = 5 : 1) にて精製後、クロロホルム-エーテルにより結晶化させ、2-(4-ヒドロキシ

フェニル) - 4' - [ ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1  
- ベンズアゼピン - 1 - イル ) カルボニル ] ベンズアニリド 261 mg  
を得た。

融点 : 211 - 212 °C

5 <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) :

δ ( p p m ) 1 . 1 - 2 . 2 ( 4 H , m ) ,  
2 . 6 - 3 . 1 ( 3 H , m ) ,  
4 . 6 - 5 . 1 ( 1 H , m ) ,  
6 . 6 - 7 . 7 ( 16 H , m ) ,  
10 9 . 42 ( 1 H , s )

マススペクトル ( FAB ) : m / z 463 ( M<sup>+</sup> + 1 )

元素分析値 ( C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0 . 33 H<sub>2</sub>O として )

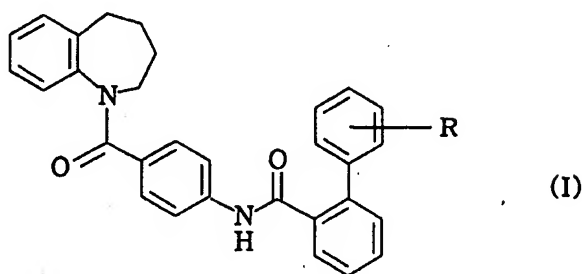
	C ( % )	H ( % )	N ( % )
理論値 :	76 . 91	5 . 74	5 . 98
15 実測値 :	77 . 02	5 . 56	5 . 97

20

25

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるベンズアニリド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中、Rはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基、又は低級アルカノイルアミノ基を意味する)。

- 15 2. Rがアミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、  
又は低級アルカノイルアミノ基である請求項1記載のベンズア  
ニリド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
3. 2-(4-アミノフェニル)-4'-[(2, 3, 4, 5-  
テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボ  
20 ニル]ベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01691

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D223/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07D223/16, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim N .
A	JP, A, 4-321669 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), November 11, 1992 (11. 11. 92), (Family: none)	1-3
A	WO, A, 91-5549 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), May 2, 1991 (02. 05. 91), & JP, A, 4-154765 & EP, A, 450097	1-3
A,P	Chemical Abstracts, Abstract No. 119 (21) : 217053e (1993)	1-3
A,P	Regul. Pept., 45 (1-2), 295-298 (1993)	1-3
A	J. Pharmacol. Exp. Ther., 263(2), 627-631 (1992)	1-3
A	Br. J. Pharmacol., 105(4), 787-791 (1992)	1-3
A	Summaries of the discussion on natural organic compounds, the 33rd, 228-235 (1991)	1-3



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 1, 1993 (01. 12. 93)

Date of mailing of the international search report

December 21, 1993 (21. 12. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile N .

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07D223/16		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07D223/16, A61K31/55		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 4-321669 (大塚製薬株式会社), 11. 11月 1992 (11. 11. 92) (ファミリーなし)	1-3
A	WO, A, 91-5549 (大塚製薬株式会社), 2. 5月 1991 (02. 05. 91) & JP, A, 4-154765 & EP, A, 450097	1-3
A, P	Chemical Abstracts, 要約番号 119 (21): 217053 e (1993)	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために 引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
01. 12. 93		21. 12. 93
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 塚 中 直 子 ㊞ 電話 号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A, P	Regul. Pept. , 45 (1-2), 295-298 (1993)	1-3
A	J. Pharmacol. Exp. Ther. , 263 (2), 627-631 (1992)	1-3
A	Br. J. Pharmacol. , 105 (4), 787-791 (1992)	1-3
A	天然有機化合物討論会講演要旨集第33回, 228-235 (1991)	1-3